

10/511752

PCT/JP03/04893

日本国特許庁 17.04.03
JAPAN PATENT OFFICE

19 OCT 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年 4月19日

REC'D 13 JUN 2003

出願番号
Application Number:

特願2002-117431

WIPO PCT

[ST.10/C]:

[JP2002-117431]

出願人
Applicant(s):

三和酒類株式会社
株式会社大麦発酵研究所

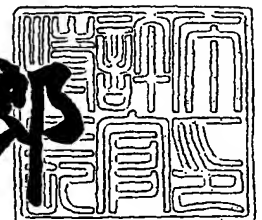
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3038889

【書類名】 特許願

【整理番号】 P0-1146

【提出日】 平成14年 4月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/00
A61K 35/00

【発明者】

 【住所又は居所】 大分県宇佐市大字山本 2 2 3 1 - 1
 三和酒類株式会社内

 【氏名】 大森 俊郎

【発明者】

 【住所又は居所】 大分県宇佐市大字山本 2 2 3 1 - 1
 三和酒類株式会社内

 【氏名】 竹嶋 直樹

【発明者】

 【住所又は居所】 大分県宇佐市大字山本 2 2 3 1 - 1
 三和酒類株式会社内

 【氏名】 林 圭

【発明者】

 【住所又は居所】 大分県宇佐市大字山本 2 2 3 1 - 1
 三和酒類株式会社内

 【氏名】 梅本 泰史

【特許出願人】

 【識別番号】 000177508

 【住所又は居所】 大分県宇佐市大字山本 2 2 3 1 - 1

 【氏名又は名称】 三和酒類株式会社

 【代表者】 熊埜御堂 宏實

【特許出願人】

 【識別番号】 301016595

【住所又は居所】 大分県宇佐市大字山本 2 2 1 1

【氏名又は名称】 株式会社大麦発酵研究所

【代表者】 大森 俊郎

【代理人】

【識別番号】 100091144

【弁理士】

【氏名又は名称】 荻上 豊規

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 072384

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9400525

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する組成物及び該組成物の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 大麦を原料とする焼酎製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより分取した非吸着画分からなり、該非吸着画分は、平均鎖長が3.0乃至5.0である複数種のペプチドを含有し、それらペプチドは該ペプチドに由来するアミノ酸総含量を100%としたときのアミノ酸組成が、グルタミン酸20乃至40%、グリシン4乃至20%、アスパラギン酸5乃至10%、プロリン4乃至10%、及びセリン4乃至8%であり、アルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する組成物。

【請求項 2】 前記ペプチドに由来するアミノ酸総含量が、4乃至12重量%である請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】 前記非吸着画分は、遊離アミノ酸類、遊離糖類、多糖類、及び有機酸類を更に含有する請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】 前記非吸着画分は、前記遊離アミノ酸類を4乃至12重量%、前記遊離糖類を5乃至10重量%、前記多糖類を15乃至25重量%、及び前記有機酸類を2乃至8重量%含有する請求項3に記載の組成物。

【請求項 5】 前記非吸着画分は、凍結乾燥粉末形態のものである請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】 医薬品として使用する請求項1に記載の組成物。

【請求項 7】 前記合成吸着剤は、芳香族系、芳香族系修飾型、及びメタクリル系の合成吸着剤の中から選ばれるものである請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】 大麦を原料とする焼酎製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得る工程、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより非吸着画分を分取する工程からなり、該非吸着画分は、平均鎖長が3.0乃至5.0である複数種のペプチドを含有し、それらペプチドは該ペプチドに由来するアミノ酸総含量を100%としたときのアミノ酸組成が、グルタミン酸20乃至40%、グリシン4乃至20%、アスパラギン酸5乃至10%、プロリン4乃至10%、及び

セリン4乃至8%であり、アルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する、前記非吸着画分からなる組成物の製造方法。

【請求項 9】 前記非吸着画分を凍結乾燥する工程を更に有するものである請求項8に記載の製造方法。

【請求項 10】 前記合成吸着剤が、芳香族系、芳香族系修飾型、及びメタクリル系の合成吸着剤の中から選ばれるものである請求項8に記載の製造方法。

【請求項 11】 玄麦大麦又は精白大麦を原料にして製造した大麦麴と焼酎用酵母とを発酵に付して熟成もろみを作製し、該熟成もろみを蒸留に付して大麦焼酎を製造する工程（A）、及び前記工程（A）において前記大麦焼酎を製造する際に蒸留残渣として副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより非吸着画分を分取する工程（B）からなり、該非吸着画分は、平均鎖長が3.0乃至5.0である複数種のペプチドを含有し、それらペプチドは該ペプチドに由来するアミノ酸総含量を100%としたときのアミノ酸組成が、グルタミン酸20乃至40%、グリシン4乃至20%、アスパラギン酸5乃至10%、プロリン4乃至10%、及びセリン4乃至8%であり、アルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する、前記工程（A）及び前記工程（B）を連続して行うことを特徴とする前記大麦焼酎及び前記非吸着画分からなる組成物を連続して製造する方法。

【請求項 12】 前記工程（A）において、前記熟成もろみを得る際に、別に用意した玄麦大麦又は精白大麦を前記大麦麴及び前記焼酎用酵母と共に発酵に付すことを特徴とする請求項11に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は大麦を原料とする焼酎製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分からなる組成物及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年におけるアルコール飲料の消費量の増加に伴って、アルコール性肝障害者の数は増加傾向にあり、生活習慣病の一つとして認識されるようになってきた。このアルコール性肝障害には、アルコール性脂肪肝、アルコール性肝炎、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変がある。人体の肝臓に中性脂肪を主とする脂質が蓄積することによりアルコール性脂肪肝となり、更にアルコール摂取量が急激に増加した際にアルコールが代謝されてできる著量のアセトアルデヒドが肝細胞の働きを阻害し多数の肝細胞が壊されることによりアルコール性肝炎となる。また前記アルコール性脂肪肝が慢性に経過すると肝細胞の周りに線維ができるアルコール性肝線維症に移行する。更に、アルコール性肝線維症において肝細胞に入る血液量が減少し、肝臓のタンパク質合成能や有毒物質分解能が低下すると、肝臓が徐々に硬く変性しアルコール性肝硬変に至ることが知られている。

【0003】

ところで、大麦焼酎を製造する際に副成する大麦焼酎蒸留残液の肝障害予防作用については、以下のことが知られている。即ち、該大麦焼酎蒸留残液がオロチン酸投与によるラットの肝臓への脂質の蓄積を抑制することが報告されている〔日本栄養・食糧学会総会講演要旨集、Vol.53, 53(1999)参照〕（以下文献1と言う）。さらに該大麦焼酎蒸留残液が有する上記の脂肪肝抑制作用は、ワイン粕やビール粕に比べて強く、該作用はいも焼酎蒸留残液には全く認められず、米焼酎蒸留残液では極めて小さいことから、大麦焼酎蒸留残液のみに特有のものであることが報告されている〔日本醸造協会誌、Vol.94, No.9, 768(1999)参照〕（以下文献2と言う）。また、前記大麦焼酎蒸留残液がウイルス性肝障害と同様の症状を呈することが知られているD-ガラクトサミン誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有し、該発症抑制作用は該大麦焼酎蒸留残液を遠心分離に付すことにより得られる液体分に認められることが報告されている〔日本醸造協会誌、Vol.95, No.9, 706(2000)参照〕（以下文献3と言う）。この他、特開2001-145472号公報（以下文献4と言う）には、大麦を原料とする焼酎製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分にアルカリを添加してアルカリ可溶性画分を分取し、該アルカリ可溶性画分を酸で中和して中性可溶性画分を得、該中性可溶性画分にエタノールを添加することにより分取した、有機酸、タン

パク質、及びヘミセルロースを含有するエタノール不溶性画分からなる組成物が、ラットを使用した実験において、オロチン酸誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有することが記載されている。

なお、以上とは別分野の技術に関する特開平6-98750号公報（以下、文献5と言う）には、穀類及び／又はいも類の発酵生産物を蒸留して焼酎を分離した残渣を80～95℃に加熱した後固形物を除去し、得られた液を活性炭等の吸着剤からなる吸着処理に付した後、ブリックス度が25～50となるように濃縮することにより得られる焼酎残渣の精製濃縮物からなる調味料が記載されている。なお、文献5には該精製濃縮物が何らかの薬理作用を有するか否かについて言及するところはない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

大麦焼酎蒸留残液が有する肝障害予防作用については、上述したように、文献1乃至文献3には、大麦焼酎蒸留残液を固液分離することにより得られる液体分がオロチン酸誘発性肝障害及びD-ガラクトサミン誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有することが記載されているが、アルコール性肝障害に対する発症抑制作用及び治癒作用を有するか否かについては示唆するところすらない。また、文献4にはエタノール不溶性画分がオロチン酸誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有することが記載されているが、アルコール性肝障害に対する発症抑制作用及び治癒作用を有するか否かについては示唆するところすらない。即ち、該大麦焼酎蒸留残液からアルコール性肝障害に対する発症抑制作用及び治癒作用を有する画分を分取した例はこれまでに全く知られていない。

ところで、オロチン酸誘発性肝障害は、オロチン酸が肝臓での脂肪合成を促進し、さらに肝臓から血中への脂肪の移行を抑制することにより脂肪肝を誘発するものであり、D-ガラクトサミン誘発性肝障害は、D-ガラクトサミンが肝細胞の壊死を促進することにより肝炎を誘発するものである。一方、アルコール性肝障害は、エタノールが脂肪組織から肝臓への脂肪酸移行を促進することにより脂肪肝を誘発するものである。従って、こうしたそれぞれの肝障害の因果関係からすると、アルコール性肝障害は、オロチン酸誘発性肝障害及びD-ガラクトサミン誘発

性肝障害とは客観的に区別されるものであり、ある種の成分がオロチン酸誘発性肝障害及びD-ガラクトサミン誘発性肝障害に対して発症抑制作用及び治癒作用を有することが判っていても、該成分がアルコール性肝障害に対しても同様の発症抑制作用及び治癒作用を有するか否かは、容易に予測できるものでは到底ない。なお、上述したように、文献5には焼酎残渣の精製濃縮物からなる調味料が記載されているが、文献5には該精製濃縮物が何らかの薬理作用を有するか否かについて言及するところは全くない。

このような従来技術に鑑みて、本発明は大麦焼酎蒸留残液からアルコール性肝障害に対する優れた発症抑制作用及び治癒作用を有する組成物を提供することを目的とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、文献1乃至文献3には該大麦焼酎蒸留残液の液体分がD-ガラクトサミン誘発性肝障害及びオロチン酸誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有することが記載され、文献4にはエタノール不溶性画分がオロチン酸誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有することが記載されていることに鑑み、該大麦焼酎蒸留残液の液体分及び該エタノール不溶性画分が、アルコール性肝障害に対して発症抑制作用を示すか否かを明らかにすることを目的として、実験を介して鋭意検討を行った。その結果、文献1乃至文献3に記載の該大麦焼酎蒸留残液の液体分は、エタノール摂取により誘発されるアルコール性肝障害の発症を積極的に抑制する観点では実用に価しない程度のわずかな発症抑制作用を示すことが判明した。また、文献4に記載のエタノール不溶性画分は、エタノール摂取により誘発されるアルコール性肝障害に対する発症抑制作用を示さないことが判明した。

【0006】

ところで、本発明者らの一部は、大麦焼酎蒸留残液の液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる吸着画分は、オロチン酸誘発性脂肪肝及びD-ガラクトサミン誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有するが、大麦焼酎蒸留残液の液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより副成する非吸着画分は、オロチン酸誘発性脂肪肝及びD-ガラクトサミン誘発性肝障害に対する発

症抑制作用を有しないことを見出した（特願2002-56929として出願済）。こうしたことから、本発明者らの一部は、該非吸着画分がオロチン酸誘発性脂肪肝及びD-ガラクトサミン誘発性肝障害に対する上述の薬理作用を有しないことから無用なもののみなしていた。ところが、本発明者らは、このように無用と考えていた該非吸着画分を用いて、そのアルコール性肝障害に対する発症抑制作用を実験を介して検討したところ、驚くべきことに、該非吸着画分が極めて強力なアルコール性肝障害の発症抑制作用を有し且つ優れたアルコール性肝障害の治癒作用を有することを見出した。また、本発明者らは、文献5に記載の精製濃縮物（大麦焼酎蒸留残液を原料に使用して文献5の製造方法を介して得られる精製濃縮物）について、そのアルコール性肝障害に対する発症抑制作用及び治癒作用の有無を実験を介して検討したところ、該精製濃縮物は、該発症抑制作用及び治癒作用をわずかに有しはするものの、その程度は極めて小さく、アルコール性肝障害の発症を積極的に抑制するか或いは該障害を積極的に治癒する観点では実用に値しない程度のものであることが判明した。即ち、上記非吸着画分が有するアルコール性肝障害に対する発症抑制作用及び治癒作用は、文献5に記載の精製濃縮物では達成できない極めて強力なものであることが判明した。

本発明は、このような発見に基づいて完成に至ったものである。本発明の目的は、大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分からなる、アルコール性肝障害の発症抑制作用を有し且つ優れたアルコール性肝障害の治癒作用を有する医薬用組成物を提供することにある。本発明の他の目的は、こうした薬理作用を有する組成物の製造方法を提供することにある。

【0007】

本発明者らは、上述した従来技術に鑑みて実験を介して鋭意検討を行った。即ち、上述の通り、文献1乃至文献3に記載の該大麦焼酎蒸留残液の液体分が、D-ガラクトサミン誘発性肝障害及びオロチン酸誘発性脂肪肝に対する発症抑制作用を有することに鑑み、該大麦焼酎蒸留残液の液体分がアルコール性肝障害に対して発症抑制作用を示すか否かを明らかにすることを目的として、本発明者らは、該大麦焼酎蒸留残液の液体分（A）の凍結乾燥物粉末（A'）を用意し、試験群にお

いては、5重量%エタノール含有液体飼料に該凍結乾燥物粉末（A'）を1重量%混和させ、一定期間にわたって毎日一定量をラットに経口投与し、該凍結乾燥物粉末（A'）のアルコール性肝障害に対する発症抑制作用を観察するための実験を行った。なお、対照群のラットには5重量%エタノール含有液体飼料のみを上記同様に投与し、無処置対照群のラットにはエタノール非含有液体飼料のみを上記同様に投与した。

その結果、対照群は、無処置対照群と比較して、血清総コレステロール濃度、血清HDL-コレステロール濃度、血清LDL-コレステロール濃度、血清リン脂質濃度、血清トリグリセリド濃度、及び血中ALT(GPT)濃度が有意に増加し、また、肝臓リン脂質濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度も有意に増加し、エタノール摂取による高脂血症ならびに脂肪肝が誘発された。一方、試験群は、血清LDL-コレステロール、血清トリグリセリド濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度の上昇を抑制する傾向を示し、エタノール摂取による高脂血症及び肝障害に対する発症抑制の観点では実用に価しない程度のわずかな発症抑制作用を有していることが判明した。

以上の結果から、該大麦焼酎蒸留残液の液体分（A）の凍結乾燥物粉末（A'）は、エタノール摂取による肝障害の発症を積極的に抑制する観点では実用に価しない程度のわずかな発症抑制作用を有することが判った。

【 0 0 0 8 】

そこで、本発明者らは、次に述べる実験を介して、大麦焼酎蒸留残液の液体分から分取した如何なる画分がアルコール性肝障害に対する発症抑制作用に寄与しているかを明らかにするために以下の実験を行った。

即ち、文献4に記載の大麦焼酎蒸留残液液体分から得られるエタノール不溶性画分（B）の凍結乾燥物粉末（B'）を1重量%混和させて一定期間所定量をラットに経口投与して実験を行った。その結果、該ラットの血清LDL-コレステロール濃度、血清トリグリセリド濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度の上昇を全く抑制しないことが明らかになった。

以上の結果から、文献4に記載の大麦焼酎蒸留残液の液体分から得られるエタノール不溶性画分（B）の凍結乾燥物粉末（B'）は、エタノール摂取による肝障

害の誘発に対する発症抑制作用を全く示さないことが判った。

【0009】

次に、本発明者らは、次に述べる実験を介して、大麦焼酎蒸留残液の液体分から分取した上述のエタノール不溶性画分ではなく、大麦焼酎蒸留残液の液体分から別の手段を介して得られるどのような画分がアルコール性肝障害に対する発症抑制作用に寄与しているかを明らかにするために以下の実験を行った。

即ち、大麦焼酎蒸留残液の液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付して吸着画分を得、該吸着画分をアルカリを用いて溶出することにより得られる脱着画分 (C) を得、5重量%エタノール含有液体飼料に該脱着画分 (C) の凍結乾燥物粉末 (C') を1重量%混和させて一定期間所定量をラットに経口投与して実験を行った。その結果、該ラットの血清トリグリセリド濃度の上昇を抑制する傾向を示したが、肝臓トリグリセリド濃度の上昇を全く抑制しなかった。即ち、該脱着画分 (C) の凍結乾燥物粉末 (C') は、エタノール摂取による高脂血症の誘発を抑制する傾向をわずかに示したが、エタノール摂取による肝障害の誘発を抑制する傾向は全く示さなかった。以上の結果から、大麦焼酎蒸留残液の液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付して吸着画分を得、該吸着画分をアルカリを用いて溶出することにより得られる該脱着画分 (C) の凍結乾燥物粉末 (C') は、エタノール摂取により誘発される肝障害に対する発症抑制作用を有さないことが判明した。

【0010】

そこで、本発明者らは、大麦焼酎蒸留残液の液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分が、アルコール性肝障害に対して優れた発症抑制作用を示すのではないかと推測して実験を介して鋭意検討した。

即ち、大麦焼酎蒸留残液の液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付して非吸着画分 (D) を分画し、5重量%エタノール含有液体飼料に該非吸着画分 (D) の凍結乾燥物粉末 (D') を1重量%混和させて一定期間所定量をラットに経口投与して実験を行った。その結果、該非吸着画分 (D) の凍結乾燥物粉末 (D') は、該ラットの血清LDL-コレステロール濃度と血清トリグリセリド濃度の上昇を有意に抑制し、更に肝臓トリグリセリド濃度の上昇を有意に抑制することが明らかに

なった。以上の実験結果から、大麦焼酎蒸留残液の液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分 (D) の凍結乾燥物粉末 (D') は、エタノール摂取による高脂血症並びに肝障害に対する顕著な発症抑制作用を有することが判った。

【0011】

なお、文献5には、調味料として使用する精製濃縮物の薬理作用について記載するところは全くないが、該精製濃縮物は、穀類及び／又はいも類の発酵生産物を蒸留して焼酎を分離した残渣から分取されるものであることが記載されていることに鑑み、大麦焼酎蒸留残液を文献5と同様の製造法に付して該精製濃縮物を得、該精製濃縮物がアルコール性肝障害に対する発症抑制作用を有するか否かを実験を介して検討した。即ち、大麦焼酎蒸留残液を文献5と同様の製造法に付して精製濃縮物 (E) を得、5重量%エタノール含有液体飼料に該精製濃縮物 (E) の凍結乾燥物粉末 (E') を1重量%混和させて一定期間所定量をラットに経口投与して実験を行った。その結果、該精製濃縮物 (E) の凍結乾燥物粉末 (E') は、該ラットの血清LDL-コレステロール濃度の上昇を抑制する傾向を示し、血清トリグリセリド濃度及び肝臓トリグリセリド濃度の上昇を抑制する傾向を示した。しかしながら、該精製濃縮物 (E) の凍結乾燥物粉末 (E') が有するエタノール摂取による高脂血症及び肝障害に対する発症抑制作用は、【0007】に述べた文献1乃至文献3に記載の、大麦焼酎蒸留残液の液体分が有する発症抑制作用と実質的に同程度、即ち、アルコール性肝障害の発症を積極的に抑制する観点では実用に価しない程度のわずかなものであった。従って、該精製濃縮物が有する該発症抑制作用は、【0010】に記載した、該非吸着画分が有する該発症抑制作用よりも極めて小さく、アルコール性肝障害の発症を積極的に抑制するについては不十分なものであることが判明した。こうしたことから、大麦焼酎蒸留残液が有するアルコール性肝障害の発症抑制作用に寄与する成分は、大麦焼酎蒸留残液を固液分離して得られる液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分に極めて濃縮された状態で存在することが判明した。また、斯かるアルコール性肝障害の発症抑制作用に寄与する成分は、文献5に記載の製造法によっては得ることができないことが判明した。

【0012】

更に、本発明者らは、次の実験を介して、ラットを使用して、5重量%エタノール含有液体試料を所定期間投与した後に対照食を所定期間投与した対照食群、及び5重量%エタノール含有液体試料を所定期間投与した後に対照食の一部を前記非吸着画分(D)の凍結乾燥物粉末(D')で置換した試験食D'を所定期間投与した試験食D'群に分けて実験を行い、それぞれの場合についてアルコール性肝障害に対する治癒作用を観察する実験を行った。なおその際、全期間を通じて前記対照食のみを投与したものを無処置対照群とした。

その結果、エタノール含有液体試料の投与により上昇した血清LDL-コレステロール濃度、血清トリグリセリド濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度は、対照食群においてはそれぞれの正常値に近似する程度が極めて小なるものであったのに対して、試験食D'群においてはそれぞれの正常値に近似する程度が大なるものであることが判明した。即ち、前記非吸着画分(D)の凍結乾燥物粉末(D')はエタノール含有液体試料により誘発した高脂血症並びに肝障害を治癒する作用を有することが判った。

【0013】

以上の実験結果から、大麦を原料とする焼酎の製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して、液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分が、アルコール性肝障害に対する発症抑制作用を有し、且つ、該アルコール性肝障害に対する治癒作用を有することが判明した。当該事実から、大麦を原料とする焼酎の製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離することにより得られる液体分は、アルコール性肝障害の発症抑制及び治癒に寄与する成分を含有し、該成分は、前記液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分の中に精製濃縮されて含有されることが判明した。

【0014】

上述したように本発明者らは、大麦を原料とする焼酎製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分から成る組成物が、優れたアルコール

性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有することを見出した。大麦焼酎蒸留残液を固液分離することにより得た液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分についてのこの発見は、今までに全く例のない新事実である。このように、本発明は、該非吸着画分を治療目的で医薬として使用できるという該非吸着画分の有用な用途を創出するものである。

【 0 0 1 5 】

本発明者らは、上記課題を達成すべく、実験を介して鋭意研究を重ねた結果、大麦を原料とする焼酎製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより非吸着画分を分取し、該非吸着画分を後述の実施例に記載の分析方法により分析に供した結果、該非吸着画分は、平均鎖長が3.0乃至5.0である複数種のペプチドを含有し、それらペプチドは該ペプチドに由来するアミノ酸総含量を100%としたときのアミノ酸組成が、グルタミン酸20乃至40%、グリシン4乃至20%、アスパラギン酸5乃至10%、プロリン4乃至10%、及びセリン4乃至8%であり、該ペプチドに由来するアミノ酸総含量は4乃至12重量%であることが判明した。また、該非吸着画分は、遊離アミノ酸類、遊離糖類、多糖類、及び有機酸類を更に含有し、詳細には、前記遊離アミノ酸類を4乃至12重量%、前記遊離糖類を5乃至10重量%、前記多糖類を15乃至25重量%、及び前記有機酸類を2乃至8重量%含有することが判明した。そして、前記遊離アミノ酸類は、プロリン20乃至28%、アラニン10乃至18%、ロイシン10乃至18%、アルギニン10乃至18%、及びグルタミン酸10乃至18%のアミノ酸組成を有し、前記遊離糖類は、グルコース2乃至6重量%、キシロース0.5乃至5重量%、アラビノース0.5乃至3重量%の糖組成を有し、前記多糖類は、グルコース6乃至16重量%、キシロース3乃至12重量%、アラビノース0.5乃至4重量%の糖組成を有することが判明した。前記有機酸類は、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、及び乳酸からなることが判明した。更に該非吸着画分を凍結乾燥に付した場合、淡黄色の性状を有することが判明した。なお、該非吸着画分は、上述のように多糖類を15乃至25重量%含有することから、前記ペプチドの中にはこうした多糖類と結合しているものも存在すると推察された。こうした特徴を有する該非吸着画分はアルコール誘発性肝障害に対して優れた発症抑制作用及び治癒作

用を有することが判明した。本発明はこれらの判明した事実に基づくものである。

【 0 0 1 6 】

【実施態様例】

本発明は上記目的を達成するものであり、アルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する組成物及びその製造方法を提供する。即ち、大麦を原料とする焼酎の製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる非吸着画分からなるアルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する組成物及びその製造方法を提供する。また、本発明は、該組成物からなる医薬を提供する。

【 0 0 1 7 】

以下に、本発明の好ましい態様について述べるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明のアルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する組成物は以下のようにして製造される。即ち該組成物の製造方法は、大麦を使用する蒸留酒の製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得る第1の工程、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより非吸着画分を得る第2の工程からなる。

以下に、本発明の該製造方法を実施する際に使用する、大麦を原料とする焼酎の製造において副成する大麦焼酎蒸留残液、及び各工程について詳述する。

【 0 0 1 8 】

本発明において使用する大麦焼酎蒸留残液は、大麦又は精白大麦を原料として大麦麴及び蒸麦を製造し、得られた大麦麴、及び蒸麦中に含まれるでんぷんを麴、及び／又は酵素剤を使用して糖化し、さらに酵母によるアルコール発酵に付して熟成もろみを得、該熟成もろみを減圧蒸留または常圧蒸留等の蒸留装置を用いて蒸留する際に蒸留残渣として副成するもの、即ち、大麦焼酎の蒸留残液を意味する。また、米焼酎、甘藷焼酎、そば焼酎の製造においても、これらの焼酎製造において原料の一部として大麦を使用する場合に副成する焼酎蒸留残液も本発明において使用する大麦焼酎蒸留残液に包含される。

【 0 0 1 9 】

本発明において、大麦焼酎蒸留残液を得るに際して、大麦焼酎の製造に用いる大麦麴は、通常の大麦焼酎製造において行われている製麴条件で製造すればよく、用いる麴菌株としては、一般的に大麦焼酎製造で使用する白麴菌 (*Aspergillus kawachii*) が好ましい。或いは泡盛製造で使用する黒麴菌 (*Aspergillus awamori*) 及び清酒製造等で使用する黄麴 (*Aspergillus oryzae*) などの *Aspergillus* 属の菌株を用いることもできる。また大麦焼酎の製造に用いる酵母は、一般的に焼酎製造の際に使用する各種の焼酎醸造用酵母を使用することができる。

【 0 0 2 0 】

本発明において、大麦焼酎の製造における蒸留工程で得られた大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得る第1の工程は、大麦焼酎蒸留残液から原料大麦、あるいは大麦麴由来の水不溶性の発酵残渣を除去し、液体分を得ることを目的として行うものである。この第1の工程における当該固液分離は、スクリュープレス方式やローラープレス方式の固液分離方法を介するか、或いはろ過圧搾式の固液分離機を用いて予備分離を行い、次いで遠心分離機、ケイソウ土ろ過装置、セラミックろ過装置、或いはろ過圧搾機等を用いて本発明により実施できる本固液分離処理を行う。第1の工程で得られた前記液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより、アルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する非吸着画分を得る第2の工程は、該液体分に含まれるアルコール性肝障害に対する発症抑制作用及び治癒作用に関与する成分を、該合成吸着剤を用いて精製濃縮することを目的として行うものである。第2の工程で使用する合成吸着剤としては、芳香族系、芳香族系修飾型、及びメタクリル系の合成吸着剤を用いることができる。そうした合成吸着剤の好適な具体例としては、オルガノ社製のアンパーライトXAD-16、三菱化学社製のセパビーズSP850、及び三菱化学社製のダイヤイオンHP20等を挙げることができる。

このようにして得られる本発明の組成物である上記非吸着画分はそのままの液体の状態で、或いはこれを凍結乾燥等に付すことにより乾燥物粉末にして、所望のアルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する医薬として使用することが出来る。

【 0 0 2 1 】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

【 0 0 2 2 】

以下の実施例に供する目的で大麦焼酎の製造を行った。原料としては、大麦（70%精白）を用いた。

【麴の製造】

大麦を40%（w/w）吸水させ、40分間蒸した後、40℃まで放冷し、大麦トンあたり1kgの種麴（白麴菌）を接種し、38℃、RH95%で24時間、32℃、RH92%で20時間保持することにより、大麦麴を製造した。

【蒸麦の製造】

大麦を40%（w/w）吸水させ、40分間蒸した後、40℃まで放冷することにより、蒸麦を製造した。

【大麦焼酎製造及び大麦焼酎蒸留残液の製造】

1次仕込みでは前述の方法で製造した大麦麴（大麦として3トン）に、水3.6キロリットル及び酵母として焼酎酵母の培養菌体1kg（湿重量）を加えて1次もろみを得、得られた1次もろみを5日間の発酵（1段目の発酵）に付した。次いで、2次仕込みでは、上記1段目の発酵を終えた1次もろみに、水11.4キロリットル、前述の方法で製造した蒸麦（大麦として7トン）を加えて11日間の発酵（2段目の発酵）に付した。発酵温度は1次仕込み、2次仕込みとも25℃とした。上記2段目の発酵を終えた2次もろみを常法により単式蒸留に付し、大麦焼酎10キロリットルと大麦焼酎蒸留残液15キロリットルを得た。得られた大麦焼酎蒸留残液を以下の実施例1、比較例1乃至3、及び参考例1に用いた。

【 0 0 2 3 】

【実施例1】

本発明の組成物からなる粉末を以下の方法により得た。即ち、前記大麦焼酎蒸留残液を8000rpm,10minの条件で遠心分離して該大麦焼酎蒸留残液の液体分を得、該液体分25Lと脱イオン水10Lをこの順番にオルガノ社製の合成吸着剤XAD-16を

充填したカラム（樹脂容量10L）に接触させることにより、該カラムに対して非吸着性を示す素通り液からなる非吸着画分を分取し、該非吸着画分を真空凍結乾燥機を用いて凍結乾燥に付し、凍結乾燥物1200gを得た。得られた凍結乾燥物を粉碎処理に付して、淡黄色を呈する粉末を得た。

【0024】

【比較例1】

D-ガラクトサミン誘発性肝障害及びオロチン酸誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有することが知られている文献1乃至文献3に記載の大麦焼酎蒸留残液の液体分からなる粉末を以下の方法により得た。即ち、前記大麦焼酎蒸留残液を8000rpm,10minの条件で遠心分離して該大麦焼酎蒸留残液の液体分を得、該液体分25Lを真空凍結乾燥機を用いて凍結乾燥に付し、凍結乾燥物1500gを得た。得られた凍結乾燥物を粉碎処理に付して、淡褐色を呈する粉末を得た。

【0025】

【比較例2】

オロチン酸誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有することが知られている文献4に記載のエタノール不溶性画分からなる粉末を以下の方法により得た。即ち、前記大麦焼酎蒸留残液を8000rpm,10minの条件で遠心分離して該大麦焼酎蒸留残液液体分30Lを得、該大麦焼酎蒸留残液液体分30Lに終濃度が2(wt/vol)%になるように水酸化カルシウムを加え、これを攪拌しながら60℃で2時間保持し、1N塩酸を用いてpH7に調整後、8000rpm,10minの条件で遠心分離して液体分を得、得られた液体分に4倍容量のエタノールを加え、8000rpm,10minの条件で遠心分離してエタノール不溶性画分を分取し、該エタノール不溶性画分を真空凍結乾燥機を用いて凍結乾燥に付し、凍結乾燥物372gを得た。得られた凍結乾燥物を粉碎処理に付して、白色乃至淡褐色を呈する粉末を得た。

【0026】

【比較例3】

文献5に記載の精製濃縮物からなる粉末を以下の方法により得た。即ち、前記大麦焼酎蒸留残液10Lを90℃に加熱して攪拌しながら30分保持後、50℃になるまで冷却し、フィルタープレス方式の固液分離機を用いて固液分離に付すことによ

り液体分を得、該液体分にカーボン粒子1重量%及びパーライト0.3重量%を添加し、50℃に保持して攪拌後、更にスーパーカーボンフィルターにて濾過することにより濾液9Lを得、該濾液9Lを真空凍結乾燥機を用いて凍結乾燥に付し、凍結乾燥物576gを得た。得られた凍結乾燥物を粉碎処理に付して、褐色を呈する粉末を得た。

【0027】

【参考例1】

【0006】において、本発明者らの一部が先に行った実験の結果、D-ガラクトサミン誘発性肝障害及びオロチン酸誘発性肝障害に対する発症抑制作用を有することを見出している、大麦焼酎蒸留残液を固液分離することにより得られる液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより得られる吸着画分からなる粉末を以下の方法により得た。即ち、大麦焼酎蒸留残液を8000rpm,10minの条件で遠心分離して大麦焼酎蒸留残液液体分を得、得られた大麦焼酎蒸留残液液体分25Lと脱イオン水10Lをこの順番にオルガノ社製の合成吸着剤XAD-16を充填したカラム（樹脂容量10L）に接触させることにより、該カラムに対して非吸着性を示す前記非吸着画分からなる素通り液を除去後、該カラムに1(wt/vol)%の水酸化ナトリウム溶液10Lと脱イオン水10Lをこの順番に接触させることにより該カラムに対して吸着性を示す吸着画分を含有する溶出液20Lを得、該溶出液20Lをオルガノ社製強酸性陽イオン交換樹脂IR-120Bを充填したカラム（樹脂容量10L）に接触させる脱塩処理に付した後、真空凍結乾燥機を用いて凍結乾燥に付し、ナトリウムイオンを除去した凍結乾燥物270gを得た。得られた凍結乾燥物を粉碎処理に付して、褐色を呈する粉末を得た。

【0028】

実施例1で得た本発明の組成物（粉末）、比較例1、比較例2、比較例3及び参考例1で得た凍結乾燥物粉末のそれぞれを以下の試験例1に供し、アルコール性肝障害の発症抑制作用を評価した。

【0029】

【試験例1】

本発明の組成物が有するアルコール性肝障害の発症に対する顕著な抑制作用を

明らかにするために以下の試験例1を行った。

即ち、3週齢Wistar系雄性ラット（日本SLC）にエタノール含有率を徐々に上げながら（3%→4%→5%）エタノール含有液体飼料を6日間与えた後、該ラットの体重を指標として各群の分散に統計学的有意差が生じないように、1群12匹として、対照群、A群、B群、C群、D群、及びE群からなる6群に分けた。対照群に対しては5%エタノール含有液体飼料、A群に対しては該5%エタノール含有液体飼料に実施例1で得た凍結乾燥物粉末1%を添加した液体飼料、B群に対しては該5%エタノール含有液体飼料に比較例1で得た凍結乾燥物粉末1%を添加した液体飼料、C群に対しては該5%エタノール含有液体飼料に比較例2で得た凍結乾燥物粉末1%を添加した液体飼料、D群に対しては該5%エタノール含有液体飼料に比較例3で得た凍結乾燥物粉末1%を添加した液体飼料、及びE群に対しては該5%エタノール含有液体飼料に参考例1で得た凍結乾燥物粉末1%を添加した液体飼料をそれぞれ4週間投与した。対照群、A群、B群、C群、D群及びE群とは別に無処置対照群を設け、該無処置対照群に対しては他の6群と摂取カロリーを同一にするために5%エタノールの代わりにマルトース-デキストリン等量混合物を添加したエタノール非含有液体飼料を4週間投与した。但し、上記7群とも、各液体飼料の1日あたりの給餌量（摂取カロリー）を70ml（70kcal）に制限した。実験最終日（投与開始後4週間目）に腹部大動脈から採血を行い、肝臓を摘出した。採取した血液は血清分離後、血清総コレステロール、血清HDL-コレステロール、血清LDL-コレステロール、血清トリグリセリド、血清リン脂質、血清遊離脂肪酸、及び血清ALTを測定した。また、肝臓については、肝臓重量、肝臓総コレステロール、肝臓トリグリセリド、及び肝臓リン脂質を測定した。得られた結果は平均値±標準誤差（SEM）で表示、統計処理は以下の手順で行った。即ち、無処置対照群と対照群の比較をStudent's testで、次いで対照群に対するA群乃至E群との比較はTukey-Kramerを用いて解析を行い、危険率0.05%以下を有意として判定した。

【0030】

【評価1】

血清総コレステロール、血清HDL-コレステロール、血清LDL-コレステロール、血清トリグリセリド、血清リン脂質、血清遊離脂肪酸、及び血清ALTの測定結果

を表1に示し、肝臓重量、肝臓総コレステロール、肝臓トリグリセリド、及び肝臓リン脂質の測定結果を表2に示す。表1及び表2に示す結果から以下の事実が判明した。

即ち、5%エタノール含有液体飼料で飼育した対照群は、エタノール非含有液体飼料で飼育した無処置対照群と比較して、血清総コレステロール濃度、血清HDL-コレステロール濃度、血清LDL-コレステロール濃度、血清トリグリセリド濃度、血清リン脂質濃度及び血中ALT(GPT)濃度が有意に増加し、また、肝臓リン脂質濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度も有意に増加し、エタノール摂取による高脂血症ならびに脂肪肝が誘発された。一方、A群は、血清LDL-コレステロール濃度、血清トリグリセリド濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度の上昇を有意に抑制し、エタノール摂取による高脂血症並びに肝障害の誘発を顕著に抑制し、アルコール性肝障害に対する優れた発症抑制作用を示すことが判った。B群及びD群は、血清LDL-コレステロール濃度、血清トリグリセリド濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度の上昇を抑制する傾向を示した。C群は、血清LDL-コレステロール濃度、血清トリグリセリド濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度の上昇を全く抑制しなかった。E群は、血清トリグリセリド濃度の上昇を抑制する傾向を示したが、肝臓トリグリセリド濃度の上昇を全く抑制しなかった。

以上の結果から、比較例1及び比較例3で得た凍結乾燥物粉末は、エタノール摂取による肝障害に対して発症抑制の観点では実用に価しない程度のわずかな発症抑制作用を示し、比較例2及び参考例1で得た凍結乾燥物粉末はエタノール摂取による肝障害の誘発を全く抑制しないことが判明した。これに対して、実施例1で得た本発明の凍結乾燥物粉末は、エタノール摂取による高脂血症並びに肝障害の誘発を著しく抑制し、アルコール性肝障害に対する優れた発症抑制作用を示すことが判明した。

即ち、本発明の組成物は、アルコール性肝障害に対する著しく優れた発症抑制作用を有することが明らかとなった。

【 0 0 3 1 】

実施例1で得た本発明の組成物（粉末）、及び比較例1で得た凍結乾燥物粉末のそれぞれを以下の試験例2に供し、アルコール性肝障害に対する治療作用を評価

した。

【0032】

【試験例2】

エタノール投与により発生したアルコール性肝障害に対して本発明の組成物が有する治療作用を明らかにするために以下の試験例2を行った。

即ち、7週齢Wistar系雄性ラット（日本チャールスリバー）にエタノール含有率を徐々に上げながら（3%→4%→5%）エタノール含有液体飼料を6日間与えた後、引き続き5%エタノール含有液体飼料で4週間飼育を行い、該4週間目に採血を行い、血漿を分離して血清脂質を測定し、該ラットの体重を指標として各群の分散に統計学的有意差が生じないように、1群10匹として、対照群、A群、及びB群からなる3群に分けた。該対照群に対しては前記エタノール含有液体飼料投与群と摂取カロリーを同一にするために5%エタノールの代わりにマルトース-デキストリン等量混合物を添加したエタノール非含有液体飼料、該A群に対しては該エタノール非含有液体飼料に実施例1で得た凍結乾燥物粉末1%を添加した液体飼料、及び該B群に対しては該エタノール非含有液体飼料に比較例1で得た凍結乾燥物粉末1%を添加した液体飼料をそれぞれ4週間投与した。更に対照群、A群、及びB群とは別に無処置対照群を設け、該無処置対照群に対しては該エタノール非含有液体飼料を8週間投与した。但し、上記4群とも、各液体飼料の1日あたりの給餌量（摂取カロリー）を70ml（70kcal）に制限した。上記4群の全てについて、実験最終日に腹部大動脈から採血を行い、肝臓を摘出した。採取した血液は血清分離後、血清総コレステロール、血清HDL-コレステロール、血清LDL-コレステロール、血清トリグリセリド、血清リン脂質、血清遊離脂肪酸、及び血清ALTを測定した。また、肝臓については、肝臓重量、肝臓総コレステロール、肝臓トリグリセリド、及び肝臓リン脂質を測定した。得られた結果は平均値±標準誤差（SEM）で表し、統計処理は以下の手順で行った。即ち、無処置対照群と対照群の比較をStudent's testで、次いで対照群に対するA群及びB群との比較はTukey-Kramerを用いて解析を行い、危険率0.05%以下を有意として判定した。

【0033】

【評価2】

血清総コレステロール、血清HDL-コレステロール、血清LDL-コレステロール、血清トリグリセリド、血清リン脂質、血清遊離脂肪酸、血清ALT、肝臓重量、肝臓総コレステロール、肝臓トリグリセリド、及び肝臓リン脂質の測定結果から以下の事実が判明した。

即ち、5%エタノール含有液体飼料を4週間投与することによって誘発した高脂血症並びに肝障害を有するラットに対して、エタノール非含有液体飼料で飼育した対照群及び比較例1で得た凍結乾燥物粉末1%を添加したエタノール非含有液体飼料で飼育したB群は、血清トリグリセリド濃度、血清LDL-コレステロール濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度がわずかに低下するのみで、無処置対照群が呈する正常値に近似する傾向は極めて小なるものであった。

一方、5%エタノール含有液体飼料を4週間投与することによって誘発した高脂血症並びに肝障害を有するラットに対して、実施例1で得た凍結乾燥物粉末1%を添加したエタノール非含有液体飼料で飼育したA群は、血清トリグリセリド濃度、血清LDL-コレステロール濃度、及び肝臓トリグリセリド濃度が著しく低下し、無処置対照群が呈する正常値に近似する傾向は極めて大なるものであった。

以上の結果から、比較例1で得た凍結乾燥物粉末は、エタノール摂取により誘発した高脂血症並びに肝障害に対する顕著な治癒作用が認められなかったのに対して、実施例1で得た本発明の凍結乾燥物粉末は、エタノール摂取により誘発した高脂血症並びに肝障害に対する治癒作用が極めて大きく、アルコール性肝障害に対する優れた治癒作用を示すことが判明した。

即ち、本発明の組成物は、アルコール性肝障害に対する著しく優れた治癒作用を有していることが判明した。

【 0 0 3 4 】

以上、試験例1に述べた結果から明らかなように、本発明の組成物は大麦焼酎蒸留残液から分取した液体分よりもさらに強力なアルコール性肝障害の発症抑制作用を有し、エタノール投与によるアルコール性肝障害の発症を強力に抑制することが判明した。さらに試験例2に述べた結果から明らかなように、本発明の組成物は、エタノール投与により発症したアルコール性肝障害を顕著に治癒することが判明した。

【0035】

そこでアルコール性肝障害に対する発症抑制作用及び治癒作用を有することが判明した大麦焼酎蒸留残液の液体分から得られる合成吸着剤非吸着画分の成分組成を下記の方法により測定した。

【合成吸着剤非吸着画分の成分組成の分析】

本発明の組成物である合成吸着剤非吸着画分の成分組成の分析を行った。即ち、【0022】に記載した【大麦焼酎及び大麦焼酎蒸留残液の製造】の方法を複数回行って、ロットを異にする複数的大麦焼酎蒸留残液を用意した。それぞれの大麦焼酎蒸留残液を、上記実施例1で採用したのと同様にして遠心分離して大麦焼酎蒸留残液の液体分を得、該液体分25Lと脱イオン水10Lをこの順番にオルガノ社製の合成吸着剤XAD-16を充填したカラム（樹脂容量10L）に接触させることにより、該カラムからの流出液、即ち、該カラムに対して非吸着性を示す合成吸着剤非吸着画分を分取し、合成吸着剤非吸着画分からなる分析用試料を得た。この様にして、複数種の分析用試料を作製した。夫々の合成吸着剤非吸着画分からなる分析用試料について、ペプチドを構成するアミノ酸組成、遊離アミノ酸組成、遊離糖類組成、多糖類組成、有機酸類組成、及びペプチドの平均鎖長を測定した。ペプチドを構成するアミノ酸組成は塩酸を用いた酸分解法に付した後にアミノ酸自動分析装置により、遊離アミノ酸組成はアミノ酸自動分析装置により、遊離糖類組成はHPLC法により、多糖類組成は塩酸加水分解によるHPLC法により、有機酸類組成はHPLC法によりそれぞれ測定した。また、ペプチドの平均鎖長はTNBS (2,4,6-trinitrobenzene-sulfonic acid) 法により測定した。

【0036】

前記合成吸着剤非吸着画分の成分組成（乾燥重量に基づく）の分析結果を表3に示す。表3に示した結果から明らかなように、前記合成吸着剤非吸着画分は、平均鎖長が3.0乃至5.0である複数種のペプチドを含有し、それらペプチドは該ペプチドに由来するアミノ酸総含量を100%としたときのアミノ酸組成が、グルタミン酸20乃至40%、グリシン4乃至20%、アスパラギン酸5乃至10%、プロリン4乃至10%、及びセリン4乃至8%であり、該ペプチドに由来するアミノ酸総含量は4乃至12重量%であることが判明した。また、該非吸着画分は、遊離アミノ酸類

、遊離糖類、多糖類、及び有機酸類を含有し、詳細には、前記遊離アミノ酸類を4乃至12重量%、前記遊離糖類を5乃至10重量%、前記多糖類を15乃至25重量%、及び前記有機酸類を2乃至8重量%含有することが判明した。なお、前記遊離アミノ酸類は、プロリン20乃至28%、アラニン10乃至18%、ロイシン10乃至18%、アルギニン10乃至18%、及びグルタミン酸10乃至18%のアミノ酸組成を有し、前記遊離糖類は、グルコース2乃至6重量%、キシロース0.5乃至5重量%、アラビノース0.5乃至3重量%の糖組成を有し、前記多糖類は、グルコース6乃至16重量%、キシロース3乃至12重量%、アラビノース0.5乃至4重量%の糖組成を有することが判明した。前記有機酸類は、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、及び乳酸からなることが判明した。こうした組成を有する非吸着画分を凍結乾燥に付した場合、淡黄色の性状を有することが判明した。なお、該非吸着画分は、上述のように多糖類を15乃至25重量%含有することから、前記ペプチドの中にはこうした多糖類と結合しているものも存在すると推察された。

更に、上記分析用試料の作製の手法を上記合成吸着剤アンバーライトXAD-16以外の合成吸着剤を用いて行い、上記複数種の大麦焼酎蒸留残液の液体分の夫々について合成吸着剤非吸着画分からなる分析用試料を得、得られた分析用試料について上述したのと同様にして分析を行ったところ、表3に示すのと実質的に同等の結果が得られた。

【0037】

【使用例1】

実施例1で得た、アルコール性肝障害に対する発症抑制作用及び治癒作用を有する本発明の組成物（粉末）を用い、以下に記す材料配合比で他の担体材料と混合し、打錠機を用いて医薬用錠剤を作成した。

材料配合比：本発明の組成物（粉末）35重量%、シュガーエステル5重量%、オリゴ糖30重量%、乳糖30重量%

【0038】

【表 1】

試験群	総コレステロール (mg/dl)	HDL-コレステロール (mg/dl)	LDL-コレステロール (mg/dl)	トリグリセリド (mg/dl)	リン脂質 (mg/dl)	遊離脂肪酸 (μ Eq/l)	ALT (U/l)
無処置対照群	68 \pm 3	34 \pm 2	10 \pm 1	93 \pm 22	147 \pm 7	455 \pm 34	31 \pm 3
対照群	101 \pm 7***	46 \pm 4**	21 \pm 3***	219 \pm 38***	209 \pm 12***	518 \pm 65	40 \pm 2*
A群 (実施例1)	105 \pm 3	53 \pm 2	13 \pm 1 ^u	84 \pm 12 ^u	215 \pm 7	801 \pm 221	46 \pm 4
B群 (比較例1)	125 \pm 6	58 \pm 3	17 \pm 1	147 \pm 28	238 \pm 18	776 \pm 145	49 \pm 4
C群 (比較例2)	131 \pm 7	54 \pm 2	20 \pm 2	189 \pm 25	218 \pm 11	724 \pm 132	45 \pm 2
D群 (比較例3)	126 \pm 7	55 \pm 3	17 \pm 1	163 \pm 24	231 \pm 14	769 \pm 151	46 \pm 3
E群 (参考例1)	129 \pm 8	50 \pm 3	17 \pm 1	128 \pm 27	228 \pm 8	625 \pm 55	59 \pm 4 ^u
							(平均 \pm SEM)

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 (Student's test) 無処置対照群との比較
 * : p<0.05, ** : p<0.01 (Turkey-Kramer) 対照群との比較

【0039】

【表 2】

試験群	肝臓重量 (g)	総コレステロール (mg/dl)	トリグリセリド (mg/dl)	リン脂質 (mg/dl)
無処置対照群	12±1	3.3±0.1	19.7±1.9	4.5±0.6
対照群	13±1	3.3±0.2	68.2±3.7***	18.7±1.2***
A群 (実施例1)	13±1	4.2±0.2	46.4±3.8**	12.8±1.7
B群 (比較例1)	13±1	3.6±0.2	64.0±4.8	19.0±2.2
C群 (比較例2)	16±1	3.9±0.4	74.7±5.5	20.1±1.5
D群 (比較例3)	13±1	3.4±0.2	64.4±3.5	18.7±1.3
E群 (参考例1)	17±1	5.0±0.3	78.2±6.4	20.7±2.7**

(平均値±SEM)

***: p<0.001 (Student's test) 無処置対照群との比較
 **: p<0.01 (Turkey-Kramer) 対照群との比較

【0040】

【表 3】

ペプチド	平均鎖長	3.0 乃至 5.0
	構成アミノ酸含量 (重量%)	4 乃至 12
	グルタミン酸 (%)	20乃至40
	グリシン (%)	4 乃至20
	アスパラギン酸 (%)	5 乃至10
	プロリン (%)	4 乃至10
遊離アミノ酸類 (重量%)	セリン (%)	4 乃至 8
	4 乃至12	
	プロリン (%)	20乃至28
	アラニン (%)	10乃至18
	ロイシン (%)	10乃至18
	アルギニン (%)	10乃至18
遊離糖類 (重量%)	グルタミン酸 (%)	10乃至18
	5 乃至10	
	グルコース (重量%)	2 乃至 6
	キシロース (重量%)	0.5乃至 5
多糖類 (重量%)	アラビノース (重量%)	0.5乃至 3
	15 乃至25	
	グルコース (重量%)	6 乃至16
	キシロース (重量%)	3 乃至12
有機酸類 (重量%)	アラビノース (重量%)	0.5乃至 4
	2 乃至 8	

【0041】

【発明の効果】

以上、詳述したように本発明の大麦を原料とする焼酎製造において副成する大
 麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着

処理に付すことにより得られる非吸着画分からなる組成物は、アルコール性肝障害の発症に対しての著しい抑制及び治癒作用を有す。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 大麦焼酎蒸留残液から分取したアルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する組成物及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 大麦を原料とする焼酎製造において副成する大麦焼酎蒸留残液を固液分離して液体分を得、該液体分を合成吸着剤を用いる吸着処理に付すことにより分取した非吸着画分からなり、該非吸着画分は、平均鎖長が3.0乃至5.0である複数種のペプチドを含有し、それらペプチドは該ペプチドに由来するアミノ酸総含量を100%としたときのアミノ酸組成が、グルタミン酸20乃至40%、グリシン4乃至20%、アスパラギン酸5乃至10%、プロリン4乃至10%、及びセリン4乃至8%であり、アルコール性肝障害の発症抑制作用及び治癒作用を有する組成物及びその製造方法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000177508]

1. 変更年月日	1990年 8月30日
[変更理由]	新規登録
住 所	大分県宇佐市大字山本2231-1
氏 名	三和酒類株式会社

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[301016595]

1. 変更年月日

2001年 3月 7日

[変更理由]

新規登録

住 所

大分県宇佐市大字山本2211

氏 名

株式会社大麦発酵研究所